

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitrofurantoin „Agepha“ - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50,0 mg Nitrofurantoin in makrokristalliner Form

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 28,33 mg Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelbe, runde Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung unkomplizierter unterer Harnwegsinfekte (akute unkomplizierte Zystitis der Frau)

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene erhalten bei akuten Harnwegsinfekten 2- bis 3mal täglich 2 Tabletten Nitrofurantoin über 6 bis 7 Tage. Eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht soll nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Nitrofurantoin „Agepha“-Tabletten bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Ältere Menschen:

Vorausgesetzt es liegt keine renale Beeinträchtigung vor, bei der Nitrofurantoin kontraindiziert ist, sollte die Dosierung der normalen Erwachsenen-Dosis entsprechen.

Art der Anwendung

Oral, unzerkaut nur zu oder nach Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit, nicht hingegen auf nüchternen Magen.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und anderen Nitrofuranen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Niereninsuffizienz (eGFR unter 45 ml/min)
- Oligurie und Anurie (Kumulationsgefahr, Gefahr toxischer Polyneuropathie)
- pathologische Leberenzymwerte
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Akute und chronische Hepatitis.
- Neuritiden und Polyneuritis.
- Schwangere Frauen in der 38-42. Woche sowie während Wehen und Geburt (wegen der theoretischen Möglichkeit einer hämolytischen Anämie für den Fötus bzw. für das neugeborene Baby)

- Frühgeborene und Säuglinge bis Ende des 3. Lebensmonats (wegen Gefahr der hämolytischen Anämie)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor Beginn der Therapie mit Nitrofurantoin sollte insbesondere auf eine intakte Nierenfunktion geachtet werden.
- Bei alkalischem Urin (pH > 8) ist Nitrofurantoin unwirksam.
- Bei Langzeitbehandlung sind regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich. Die Patienten sind hinsichtlich Hinweisen auf Hepatitis, pulmonale oder neurologische Symptome bzw. anderen Hinweisen auf Toxizität eng zu überwachen. Nitrofurantoin ist abzusetzen, falls andere unerklärte allergische, pulmonale, hepatische, hämatologische oder neurologische Syndrome (z.B. Parästhesien) auftreten.
- Nitrofurantoin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bestehenden pulmonalen, hepatischen neurologischen und allergischen Erkrankungen eingesetzt werden. Außerdem in Patienten mit Anämie, Diabetes mellitus, Elektrolytstörungen und Vitamin B Mangel.
- Vorsicht ist bei älteren Personen geboten, da bei diesen ein erhöhtes Risiko für toxische, speziell akute pulmonale Reaktionen besteht.
- Die während der Nitrofurantoin-Therapie gelegentlich auftretende bräunliche Verfärbung des Urins durch Abbauprodukte des Nitrofurantoins ist klinisch ohne Bedeutung.
- Nitrofurantoin ist hämodialysierbar.
- Die Wirkung oraler Kontrazeptiva kann verringert werden.
- Patienten mit seltenen angeborenen Problemen einer Lactose Intoleranz, Lapp Lactase Mangel oder Glukose-Galaktose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Hepatotoxizität

Leberreaktionen, einschließlich Hepatitis, autoimmune Hepatitis, cholestatische Gelbsucht, chronisch aktive Hepatitis und Lebernekrose, treten selten auf. Es wurden Todesfälle berichtet. Das Einsetzen chronisch aktiver Hepatitis kann schleichend stattfinden, und Patienten müssen regelmäßig auf Änderungen in biochemischen Tests hin überwacht werden, die auf eine Leberschädigung hinweisen können. Sollte Hepatitis auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden, und es sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

4.5. Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antazida	Nitrofurantoin-Wirkung eventuell vermindert infolge Verschlechterung der Resorption (Zwischen der Einnahme der beiden Mittel sollte daher vorsichtshalber ein Intervall von 1 Stunde liegen.)
Alkohol	Gleichzeitiger Alkoholgenuss führt zu disulfiramähnlichen Reaktionen und ist daher während der Therapie zu vermeiden.
Östrogene	Nitrofurantoin kann eine Auswirkung auf die Darmflora haben, was zu einer niedrigeren Östrogen Resorption führen kann und zu einer daraus resultierenden reduzierten Wirksamkeit von östrogenhaltigen Kontrazeptiva. Daher sollten zur Empfängnisverhütung zusätzliche (nicht hormonelle), empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.
Pharmaka, die den Urin alkalisieren (z.B. Acetazolamid, Thiazide)	Nitrofurantoin-Wirkung eventuell vermindert.
Probenecid, Sulfinpyrazon	Hohe Dosen dieser Mittel können die Ausscheidung von Nitrofurantoin hemmen und so

	toxische Blutspiegel bewirken.
Chinolon-Antiinfektiva	Anti-bakterieller Antagonismus
Thyphus Vakzine (oral)	Antibakterielle Substanzen inaktivieren orale Thyphus Vakzine.
Phenytoin	Da Nitrofurantoin möglicherweise mit Phenytoin interagiert, ist eine Kontrolle des Phenytoinspiegels erforderlich.
Glukose-Bestimmung	Interferenz mit einigen Urintests (Nitrofurantoin kann zu einer falsch-positiven Harnglukose-Bestimmung führen, wenn der Test auf der Basis einer Kupfersulfat-Lösung (Fehling-Reaktion) beruht.)

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität vor.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Nitrofurantoin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Das Arzneimittel sollte mit der niedrigsten geeigneten Dosis für eine spezifische Indikation eingesetzt werden und nur nach einer sorgfältigen Abschätzung der Risiken. Die Anwendung in der Schwangerschaft ist während des letzten Trimenons jedoch kontraindiziert (Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen, siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Daher soll das Präparat in der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nitrofurantoin hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann unter der Therapie mit Nitrofurantoin zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Ataxie oder Nystagmus kommen, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8. Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Blutbildveränderungen (z. B. Eosinophilie, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Neutropenie, Panzytopenie, akute hämolytische Anämie). Diese Störungen des Blutbildes sind im Allgemeinen nach Absetzen von Nitrofurantoin reversibel.

Nicht bekannt: aplastische Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Nausea; Ataxie; Nystagmus

Häufig: besonders zu Therapiebeginn: Kopfschmerzen

Sehr selten: periphere Polyneuropathien mit den Symptomen Parästhesie und Sensibilitätsminderung

Nicht bekannt: Erhöhung des intrakraniellen Drucks

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Verwirrtheit, Depression, Euphorie und psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Autoimmunreaktionen (sog. Lupus-ähnliche Syndrome mit Symptomen wie Exanthem, Arthralgie und Fieber; anaphylaktischer Schock ; Beeinflussung der Knochenmarksfunktion

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenreaktionen: allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie

Sehr selten: Lungenfibrose; Asthmaanfälle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: besonders zu Therapiebeginn: gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen),. Erfordern meist nur eine Dosisreduktion.

Selten: besonders zu Therapiebeginn: Diarrhoe

Sehr selten: Pankreatitis infolge Reexposition

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberreaktionen: reversible Cholestase bis zur chronisch aktiven oder granulomatösen Hepatitis; Anstieg der Transaminasen

Nicht bekannt: Lebernekrosen mit tödlichem Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: allergische Reaktionen: Arzneimittelfieber, Pruritus, urtikarielle Hautveränderungen, angioneurotisches Ödem

Sehr selten: transitorische Alopezie; allergische Reaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Kristallurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: reversible Hemmung der Spermatogenese

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Das akute Vergiftungsbild bei erheblicher Überdosierung oder Unverträglichkeit äußert sich vor allem in gastrointestinalen Reizerscheinungen (z.B. Nausea, Erbrechen, etc.), allergischen oder pulmonalen Reaktionen.

Therapie von Intoxikationen

In einem solchen Fall sind symptomatische Maßnahmen angezeigt (siehe Nebenwirkungen), bei polyneuritischen Beschwerden ist Vitamin B6 sinnvoll. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Zumeist klingen die auftretenden Symptome durch Dosisreduktion oder Absetzen des Präparates ab. In akuten Fällen ist eine Magenspülung indiziert. Alkalisierung des Urins fördert die Ausscheidung; Hämodialyse ist möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologikum/Harnwegstherapeutikum
ATC-Code: J01XE01

Wirkmechanismus:

Nitrofurantoin hat keine eigene antimikrobielle Aktivität. Es wird von bakteriellen Nitroreduktasen zur aktiven Verbindung metabolisiert. Die Reduktionsmetaboliten führen durch Adduktbildung mit der DNS zu teilweise deletären Strangbrüchen bzw. hemmen zahlreiche Stoffwechselaktivitäten durch Elektronenentzug.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Nitrofurantoin dient zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte und ist ein Reservechemotherapeutikum, welches selektiv in Nieren und Harnwegen seine Wirksamkeit entfaltet.

Der Wirkungstyp ist in niedrigen Konzentrationen bakteriostatisch und in höheren Konzentrationen bakterizid. Die Wirkung erstreckt sich auf Keime im Ruhestadium sowie in der Proliferationsphase.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Nitrofurantoin ist antibakteriell wirksam gegen die meisten grampositiven und gramnegativen Organismen, einschließlich Escherichia coli, Staphylococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes, Klebsiella, Shigella, Enterobacter und Indol-positive Proteusarten. Nitrofurantoin ist in der Regel nicht wirksam gegen Proteus mirabilis und Pseudomonas aeruginosa. Eine Kreuzresistenz mit anderen antibakteriell wirksamen Substanzen ist nicht bekannt. Daher wirkt Nitrofurantoin auch bei Sulfonamid- und Antibiotika-Resistenz und führt selbst bei niedriger Dosierung und langdauernder Anwendung praktisch zu keiner Resistenzbildung.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nitrofurantoin wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 20 und 60 Minuten. Nach Verabreichung von makrokristallinem Nitrofurantoin per os wird der Wirkstoff langsamer resorbiert und damit auch protrahiert im Harn ausgeschieden. Dadurch werden kurzdauernde hohe Initialkonzentrationen vermieden, die Verträglichkeit von Nitrofurantoin verbessert und verlängerte Wirkspiegel im Harn erreicht (Wirkungsdauer: ca. 8 Stunden).

Verteilung:

Nitrofurantoin wird in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten einschließlich Muttermilch und Plazenta verteilt. Die resultierenden Serum- und Gewebespiegel sind gering und liegen unter der minimalen Hemmkonzentration. Antibakteriell wirksame Konzentrationen werden nur im Urin erreicht. Diese betragen ca. 50-200 µg/ml bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Eiweißbindung liegt bei 50 – 90%.

Biotransformation und Elimination:

Die geringen Serum- und Gewebespiegel sind wesentlich durch eine enzymatische Inaktivierung in diesen Kompartimenten bedingt. Der Anteil der aktiven Substanz im Urin beträgt 30 – 40 %. Nitrofurantoin wird nahezu vollständig über die Nieren durch Filtration (ca. 17 %) und Sezernierung im proximalen Tubulus (ca. 83 %) ausgeschieden, wobei jedoch ca. 50 % als unwirksame Metaboliten erscheinen, die eine gelbbraune Urinverfärbung bedingen.

Nur 2 bis 4 % erscheinen in den Faeces. Therapeutisch ausreichende Blut- und Gewebespiegel kommen nicht zustande.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion liegen verzögerte Eliminationsverhältnisse vor. In Abhängigkeit vom Ausmaß einer Nierenfunktionsstörung besteht die Gefahr, dass in solchen Fällen die Nitrofurantoin-Konzentration im Harn und damit die antibakterielle Wirkung des Präparates abnimmt, toxisch wirksame Konzentrationen im Serum hingegen erreicht werden.

Bioverfügbarkeit

In einer Untersuchung an 6 gesunden Männern und 6 gesunden Frauen wurde gezeigt, dass es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit gibt. Die gleichzeitige Aufnahme fettreicher Nahrung führt zu einer verminderten Resorptionsgeschwindigkeit und vergrößerter Bioverfügbarkeit, was sich in einer Vergrößerung sowohl der im Urin wiedergefundenen Menge als auch der Zeitdauer, in der antimikrobielle Konzentrationen bestehen, äußert.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Studien an Mäusen zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von ovarialen, tubulären Adenomen und benignen, gemischten Tumoren. Eine Studie bei weiblichen Ratten brachte ein erhöhtes Auftreten von Fibroadenomen in der Brust.

Die Verabreichung von Nitrofurantoin bei Mäusen während der Trächtigkeit konnte nicht mit Fehlbildungen der Föten in Verbindung gebracht werden. Bei Anwendung des Wirkstoffs traten in männlichen und weiblichen Ratten sowie in Mäusen gonadotoxische Effekte auf und teratogene Effekte bei hoher Dosierung bei Mäusen.

Nitrofurantoin wird auch im Zellkern gefunden, wo es zwar bei in vitro-Experimenten an Hamsterzellen zu chromosomalen Aberrationen führt, was aber bei menschlichen Zellen nicht nachgewiesen wurde.

Die Kanzerogenität beim Menschen ist derzeit nicht klassifizierbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Aerosil 200, Talcum, Kartoffelstärke, Cellulose (microcrystal.), Lactose, Magnesiumstearat.

6.2. Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit Blister (Alu/PVC) zu 20, 30, 50 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tabletten stets in der Verpackung aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Agepha Pharma s.r.o., SK-90301 Senec, Tel: +421 692054 363, Fax: +421 245528069, Email: office@agepha.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-15045

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09/05/1975

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.